

Les bilans sulfamidés

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 30 juillet 1942

PAR

ALBERT RYVLIN

né le 30 avril 1915 à Moscou (Russie)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

*Examineurs
de la Thèse*

MM. JANBON, *professeur, président.*
CRISTOL, *professeur.*
BERT, *agrégé.*
CADÉRAS DE KERLEAU, *agrégé.*

Assesseurs

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, Rue Jardin-Martel, 3
MONTPELLIER

1942

LES BILANS SULFAMIDES

Les bilans sulfamidés

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 30 juillet 1942

PAR

ALBERT RYVLIN

né le 30 avril 1915 à Moscou (Russie)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. JANBON, *professeur, président.*
CRISTOL, *professeur.*
BERT, *agrégé.*
CADÉRAS DE KERLEAU, *agrégé.*

Assesseurs

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, Rue Jardin-Martel, 3
MONTPELLIER

1942

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires:

Anatomie
 Histologie
 Physiologie
 Chimie biologique médicale et toxicologie
 Physique médicale
 Anatomie pathologique et médecine expérimentale
 Microbiologie
 Pathologie et thérapeutique générales
 Thérapeutique et matière médicale
 Hydrologie thérapeutique et climatologie
 Hygiène
 Médecine légale et médecine sociale
 Pathologie médicale et clinique propédeutique
 Clinique médicale

MM.

J. DELMAS.
 TURCHINI.
 HEDON.
 CRISTOL.
 PECH.
 BAUMEL.
 LISBONNE.
 PAGES.
 JANBON.
 PUECH.
 CARRIEU.
 VIDAL.
 BOULET.
 L. RIMBAUD.
 GIRAUD, doyen.
 MASSABUAU, ass.
 RICHE.
 P. DELMAS.
 EUZIERE, doyen. hon.
 BOUDET.
 MARGAROT.
 ETIENNE.
 JEANBRAU.
 LAPEYRE.
 DEJEAN.
 TERRACOL.

Clinique chirurgicale

Clinique obstétricale
 Clinique des maladies mentales et nerveuses..
 Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1^{er} âge
 Clinique de dermato-syphiligraphie
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..
 Clinique des maladies des voies urinaires.....
 Clinique gynécologique
 Clinique ophtalmologique
 Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.

Charges de cours:

Anatomie
 Histologie
 Radiologie
 Propédeutique chirurgicale

LAUX.
 GRANEL.
 LAMARQUE.
 AIMES.

Professeurs honoraires

MM. TEDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES,
 GALAVIEILLE, VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.

Chimie
 Microbiologie
 Hist. nat. méd.
 Pharmacologie
 Pathologie méd.
 —
 Propédeut. méd.
 Clinique interne.
 Clin. des mal.
 contagieuses.

MONNIER, agrégé.
 CARRERE, agrégé.
 HARANT, agrégé.
 HARANT, agrégé.
 BOUCOMONT, agr.
 BERT, agrégé.
 P. RIMBAUD, agr.
 PUECH, professeur.
 JANBON, profes.

MM.

Clinique de la
 tuberculose
 Pathologie chir.
 —
 Chir. expér.
 Médecine opér.
 Accouchements
 Stomatologie

VIDAL, professeur.
 MOURGUE.
 MOLINES, agr.
 TRUC, agrégé.
 GUIBAL, agrégé.
 ROUX, agrégé.
 CADERAS
 DE KERLEAU, agr.
 N...

Agrégés en exercice

MM.

Médecine
 —
 —
 —
 Chimie
 Bactériologie
 Hist. nat. méd.

P. RIMBAUD.
 BOUCOMONT.
 BERT.
 LAFON, ch. d'agr.
 MONNIER.
 CARRERE.
 HARANT.

MM.

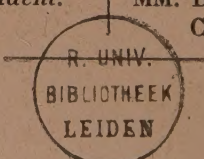
Chirurgie
 —
 —
 Urologie
 Accouchements
 DE KERLEAU.

MOURGUE.
 MOLINES.
 GUIBAL.
 ROUX.
 TRUC.
 CADERAS
 DE KERLEAU.

Examineurs de la thèse

MM. JANBON, prof., président.
 CRISTOL, professeur.

MM. BERT, agrégé.
 CADERAS DE KERLEAU, agr.



A MES PARENTS

Auxquels je dois tout.

A MA FEMME

*Faible témoignage de mon grand
amour.*

A MES FRERES

A LA MEMOIRE DE MA BELLE-SŒUR

A MA BELLE-MERE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOS MAITRES DES HOPITAUX ET DE LA FACULTE
DE STRASBOURG

A NOS MAITRES DES HOPITAUX ET DE LA FACULTE
DE MONTPELLIER

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. JANBON
PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER
CROIX DE GUERRE

*Qui nous a inspiré ce travail et nous
a fait le très grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CRISTOL
PROFESSEUR DE CHIMIE-BIOLOGIQUE MÉDICALE
ET TOXICOLOGIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. CHAPTAL
ANCIEN CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MONTPELLIER
CHARGÉ DES TRAVAUX DE THÉRAPEUTIQUE
ASSISTANT A LA CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES

*Pour la sympathie qu'il n'a cessé de
nous témoigner.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. LAZERGES
CHEF DU LABORATOIRE DE CHIMIE BIOLOGIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

*La part qu'il a prise dans l'élabora-
tion de cette thèse nous a été une aide
précieuse. Notre vive reconnaissance
lui est acquise.*

INTRODUCTION

Au cours d'une série de recherches méthodiquement poursuivies depuis bientôt deux ans à la clinique Pasteur (professeur M. Janbon) et dans les laboratoires de chimie biologique (professeur P. Cristol), de la Faculté de Médecine de Montpellier, l'étude du métabolisme des sulfamides a fait l'objet de diverses constatations, qui suffisamment contrôlées par des expériences répétées, doivent être considérées comme des acquisitions nouvelles et permettent de se rendre compte que les notions couramment admises sur le devenir de ces composés dans l'organisme ne sont qu'en partie exactes.

Parmi ces notions, celles des bilans sulfamidiques devaient plus particulièrement retenir l'attention des auteurs.

Bien qu'il soit, en effet, habituel de considérer que les sulfamides administrées diffusent rapidement dans l'organisme se contentent d'y transiter pour être rapidement éliminées dans les 24 heures, cette notion est nettement infirmée par l'étude des bilans sulfamidiques tels qu'ils ont été rigoureusement et systématiquement établis par les auteurs précités au cours de recherches allant de l'expérimentation à l'observation clinique et qui montrent au contraire *qu'il y a toujours une quantité plus ou moins grande de sulfamide ingérée qui ne peut être retrouvée au cours de l'élimination.*

Ces faits ont déjà été signalés d'une façon éparse, il est vrai, dans divers travaux. Ils méritent, cependant, étant donné leur importance, d'être résumés et réunis dans une étude d'ensemble.

Le travail que nous présentons est donc une revue générale sur les bilans sulfamidés des quatre sulfamides : la p. amino-phényl-sulfamide (1162 F), la p. amino-phényl-sulfamidopyridine (693 MB), la p. amino-phényl-sulfamidothiazol (2090 RP) et la p. amino-phényl-sulfamido-isopropylthiodiazol (2254 RP) dont l'usage thérapeutique est actuellement quasi-quotidien, sauf pour la dernière nommée.

Cette « mise au point », rappelons-le encore, n'est autre chose qu'une synthèse des recherches tant expérimentales que cliniques qui ont été effectuées dans les services de MM. les professeurs Cristol et Janbon.

Avant d'aborder cette étude, je tiens à exprimer à M. le professeur Janbon mes sentiments de gratitude pour l'honneur qu'il nous a fait en nous admettant à participer à ses travaux sur le métabolisme de sulfamides, en octobre 1941. Notre présence à la clinique Pasteur nous a permis, en outre, de bénéficier de l'enseignement clinique si remarquablement vivant de notre maître et de son assistant M. le docteur Chaptal. Les nombreuses leçons au lit du malade ont fait de cette dernière année de scolarité l'une des plus fécondes de nos études médicales.

Je remercie encore M. le docteur P. Lazerges, pour le bienveillant appui que nous avons trouvé auprès de lui au cours de nos dosages et de la rédaction de ce travail; nos remerciements vont aussi à ses collaborateurs du laboratoire de chimie clinique de l'hôpital Suburbain.

Que M. Jean Vedel, interne des hôpitaux, trouve ici l'expression de nos sincères remerciements pour l'intérêt qu'il n'a cessé de porter à nos recherches.

CHAPITRE PREMIER

1) *Objet du travail et technique des recherches.*

L'ensemble des recherches dont nous allons exposer les résultats ont permis d'étudier les bilans sulfamidiques chez des sujets ayant respectivement absorbé des doses variables des quatre produits suivants:

- 1) la p. amino-phényl-sulfamide (1162 F)
- 2) la p. amino-phényl-sulfamido-pyridine 693 MB)
- 3) la p. amino-phényl-sulfamido-thiazol (2090 RP)
- 4) la p. amino-phényl-sulfamido-isopropyl-thiodiazol (2254 RP)

Ces recherches peuvent être divisées en deux groupes:

— Dans un premier groupe, d'ordre expérimental, elles ont porté sur des sujets sains ayant absorbé de faibles doses de sulfamides (1 à 3 grammes);

— Dans un deuxième groupe, le bilan des sulfamides a été établi chez des sujets atteints de maladies contagieuses et ayant, de ce fait, absorbé de très fortes doses de produits.

Divers auteurs, notamment Paget, Riser et Valdiguié, ayant montré que l'élimination sulfamidique par la sueur, la salive, le lait, les matières fécales, est insignifiante, c'est pratiquement l'élimination urinaire qui mesure l'importance

des « sorties ». Le bilan sulfamidique peut donc s'exprimer par le rapport:

Sulfamide retrouvée dans les urines

Sulfamide administrée

la comparaison des chiffres de l'excrétion urinaire et de la quantité absorbée permettant d'apprécier l'importance de la sulfamide non éliminée.

C'est en tenant compte de cette notion que tous les sujets d'expériences ou les malades en cours de traitement sulfamidé ont été soumis à des contrôles biologiques rigoureux qui comportaient:

1) Le dosage des sulfamides dans les urines fractionnées recueillies, suivant le cas, toutes les heures, lorsqu'il s'agissait de sujets ayant absorbé de faibles doses ou recueillies quotidiennement lorsqu'il s'agissait de malades en cours de traitement;

2) Le dosage périodique des sulfamides dans le sang.

Tel est le sens général des recherches dont nous allons synthétiser les résultats dans l'ordre suivant:

Dans une première partie, nous signalerons tout d'abord les résultats obtenus chez des sujets sains ayant absorbé des doses de 1 à 3 grammes de sulfamide.

Dans une deuxième partie, nous indiquerons les résultats obtenus chez des malades soumis à un traitement sulfamidique.

La comparaison de ces résultats et leur interprétation possible feront l'objet d'un dernier chapitre.

Il nous a paru, cependant, indispensable de rappeler, à titre de justification, les techniques de dosage utilisées.

II) *Technique employée.*

La première méthode employée pour doser les sulfamides dans les liquides biologiques fut celle décrite par Marschall.

Cette méthode, indiquons-le, comporte après défécation, la diazotation du liquide et la copulation du diazoïque avec la diméthyl-x-naphtylamine, la coloration du composé ainsi obtenu étant ensuite comparée à celle d'une gamme étalon.

Les diverses méthodes décrites depuis, tout en étant basées sur ce même principe, ont cependant été appliquées selon les auteurs avec différentes particularités de techniques.

C'est ainsi qu'à la copulation par la diméthyl-x-naphtylamine, certains auteurs ont substitué la copulation par le B-naphtol (Emerson et Cutting). Mais, ainsi que l'a fait remarquer Servantié, on a pu, cependant, noter pour ces différentes méthodes, des causes d'erreur assez importantes provenant du fait que les colorations obtenues ne sont pas stables et sont, d'autre part, par suite de teintes parasites, difficilement comparables aux étalons traités simultanément.

C'est, en effet, en tenant compte de ces diverses anomalies que Paget a pu mettre au point une méthode qui, opérant la copulation avec du thymol, évite ces diverses causes d'erreur, méthode qui a été employée pour tous nos dosages et dont la justification a été faite par P. Cristol et P. Lazerges.

Technique de Paget

Principe de la méthode:

Le principe de cette méthode réside essentiellement dans une diazotation de la fonction amine libre suivie d'une copulation du diazoïque avec le thymol en solution alcaline; le dosage étant terminé par la comparaison de la coloration obtenue à celle d'une gamme d'étalons préparée simultanément.

Réactifs nécessaires:

1° Réactif de Moog = Solution d'acide trichloracétique à 20 p. 100;

2° Solution de nitrite de sodium à 1 p. 100;

3° Solution alcaline de thymol:

thymol 0,50.

soude normale q. s. pour 50 cm³

4° Solution d'urée à 10 p. 100;

5° Solution à 0,10 p. 1.000 de la sulfamide à doser.

Technique:

Dosage de la sulfamide libre dans les urines:

Un cm³ d'urine exactement mesuré est versé dans un tube à essais et porté à 7 cm³ avec de l'eau distillée, puis, additionné de un cm³ de ractif de Moog. Après une légère agitation, un cm³ de solution de nitrite est versé dans le tube à esais. Après une nouvelle agitation et un repos de trois minutes, 2 cm³ de solution d'urée à 10 p. 100 sont encore ajoutés. Le tout étant laissé en contact cinq minutes, on

additionne alors l'ensemble de 5 cm³ d'une solution alcaline de thymol.

La coloration obtenue est comparée, après deux minutes, à celle des étalons d'une gamme identiquement préparée et dont le titre varie entre 1 et 5 milligrammes.

Dosage de la sulfamide totale (sulfamide libre plus sulfamide combinée) dans les urines:

Ce dosage est effectué sur un cm³ d'urine préalablement hydrolysé. Dans ce but, un cm³ d'urine est prélevé dans un tube pyrex est additionné de 10 cm³ d'acide chlorhydrique à 10 p. 100; le tube bouché est porté au bain-marie bouillant durant trente minutes. Après refroidissement et neutralisation du liquide avec de la soude au quart, le dosage est conduit suivant la technique qui vient d'être décrite pour doser la sulfamide libre.

La quantité de sulfamide combinée est obtenue par différence entre la sulfamide totale et la sulfamide libre.

Dosage des sulfamides dans le sang:

Le dosage des sulfamides dans le sang est effectué suivant les techniques déjà décrites, à la différence près, que l'on opère dans tous les cas, qu'il s'agisse de la sulfamide totale ou de la sulfamide libre, sur 2,5 cm³ de filtrat trichloracétique obtenu de la façon suivante:

3 cm³ de sérum sont additionnés de 9 cm d'eau distillée et après agitation, de 3 cm³ d'acide trichloracétique à 20 p. 100. Le mélange ainsi obtenu est filtré après 5 minutes de repos.

CHAPITRE II

Étude de l'élimination des sulfamides administrées à faible dose à des sujets normaux.

Nous avons consacré le présent chapitre à l'étude des bilans sulfamidés chez les sujets normaux ayant absorbé des doses de 1 gramme et de 3 grammes de sulfamides.

Nous n'apportons ici aucune observation personnelle. Nous nous contenterons, en effet, de reproduire les conclusions auxquelles a été amenée l'école montpelliéraine avec P. Cristol et ses collaborateurs d'une part, M. Janbon et ses collaborateurs d'autre part.

Signalons, d'ailleurs, que ces diverses recherches ayant été effectuées suivant un même protocole d'expérience (1) étant parfaitement comparables entre elles se complètent par ce fait même.

(1) On trouvera la description détaillée du protocole expérimental de ces recherches dans la thèse de médecine de J. LIGNON: Contribution à l'étude de l'élimination des sulfamides chez le sujet normal, Montpellier, 1942.

I) *Etude de l'élimination des sulfamides à la suite d'une ingestion de 1 gramme.*

A. — Les recherches de P. Cristol et de ses collaborateurs relatives à l'élimination du 1162 F, du 693 MB et du 2090 RP, à la suite d'une ingestion de 1 gramme de ces produits, peuvent être résumées de la façon suivante:

1° En considérant tout d'abord l'élimination sulfamidique totale, on constate que quel que soit la sulfamide en cause:

- a) elle commence dès la première heure qui suit l'ingestion;
- b) elle dure 48 heures;
- c) elle est de l'ordre de 70 à 80 p. 100 de la dose ingérée.

2° En considérant, d'autre part, le mode d'élimination de ces divers sulfamidés:

- a) à la deuxième heure après l'ingestion, tandis que pour le 693 les quantités éliminées sont extrêmement faibles (chiffre maximum noté: 29,9 mgr.; obs. n° 6) elles sont extrêmement importantes pour le 1162 F (chiffres extrêmes: 200 mgr. et 800 mgr.) et pour le 2090 (chiffres extrêmes: 224 mgr et 318 mgr.);
- b) entre la deuxième et la quatrième heure, par contre, la quantité de 693 éliminée est très forte, puisqu'elle est en général comprise entre 200 et 250 mgr., alors que pour ces mêmes heures, les éliminations de 1162 F et de 2090 sont généralement de l'ordre de 100 à 200 mgr. au maximum;

- c) après la quatrième heure, l'élimination décroît de façon variable.

Le 693 a donc tendance à s'éliminer plus lentement que le 1162 F et le 2090, puisqu'à l'inverse de ceux-ci son élimination réelle ne commence qu'à la deuxième heure après l'ingestion.

A l'appui de ces faits, il est d'ailleurs intéressant de noter que pour toutes les expériences, alors que le sang avait la même teneur en 693, une heure et demi et deux heures et demi après l'ingestion, pour le 1162 F et le 2090 une baisse nette est observée entre ces mêmes heures.

3° En considérant enfin la force d'élimination de ces sulfamides:

- a) on doit noter, tout d'abord, que dans tous les cas le pourcentage en sulfamide combinée ne cesse d'augmenter du début à la fin de l'élimination;
- b) pour le 693, aux premières heures, tout au moins, la sulfamide combinée est très peu importante et quelquefois même absente, elle représente néanmoins, en fin d'élimination, à la quarante-huitième heure, le 50 et quelquefois même le 75 p. 100 du 693 total. Le 1162 F et le 2090 se combinent dès les premières heures et d'une façon nettement plus importante pour le 2090 que pour le 1162 F.

B. — M. Janbon et ses collaborateurs, d'autre part, étudiant l'élimination du 2254 RP, toujours à la suite d'une ingestion de 1 gramme de produit, ont pu constater les faits suivants:

- 1° L'élimination est incomplète et son taux moyen se

situé aux environs de 55° p. 100, elle dure de 4 à 5 jours chez les sujets en expériences;

2° La concentration maxima de sulfamide retrouvée dans les urines se situe, en général, entre la 5^e et la 6^e heure c'est-à-dire beaucoup plus tard qu'avec les autres sulfamides employées;

Constatons, d'ailleurs, fait qui corrobore cette notion, que la sulfamidémie est beaucoup plus importante que pour les autres sulfamides, puisqu'elle atteint 60 et même 70 mgr. par litre au lieu de 20 et 35 mgr;

3° La conjugaison du 2254 RP est extrêmement précoce, mais la proportion de la sulfamide conjuguée par rapport à la sulfamide libre augmente dans les premières heures pour rester ensuite à peu près stationnaire et diminuer en fin d'élimination. Ce fait mérite d'être souligné, car il ne semble pas correspondre à ce qui se passe pour les sulfamides précédemment étudiées.

II) *Etude de l'élimination des sulfamides à la suite d'une ingestion de 3 grammes.*

Les 3 sulfamides étudiées ont été: (1162 F), (2090 RP et 2254 RP). M. Janbon et ses collaborateurs ont pu noter:

1° Un taux d'élimination oscillant seulement aux environs de 51 p. 100;

2° Une durée d'élimination de 7 jours environ, par conséquent nettement plus longue qu'avec des ingestions de 1 gramme;

3° Une sulfamido conjugaison qui ne cesse d'augmenter du début à la fin de l'élimination pour le 1162 F et le 2090 RP, alors que pour le 2254 RP elle augmente dans les premières heures pour diminuer en fin d'élimination.

CONCLUSIONS

De ces quelques recherches expérimentales dont les faits observés concordent parfaitement entre eux, nous dégagerons seulement les conclusions suivantes:

1° Les sulfamides ne s'éliminent pas toutes de la même manière, le 2254 RP semble, en effet, s'éliminer beaucoup plus lentement que le 1162 F, le 693 MB et le 2090 RP;

2° L'élimination sulfamidique est d'autant plus longue que la dose ingérée est plus importante;

3° L'étude de bilan sulfamidique montre qu'avec toutes les sulfamides et dans tous les cas, il y a, même après absorption de doses faibles, de pertes importantes qui peuvent atteindre dans certains cas 50 p. 100 (avec le 2254 RP) de la dose ingérée. Cette dernière notion extrêmement importante mérite d'être soulignée.

CHAPITRE III

Etude de l'élimination des sulfamides administrées à doses continues chez les malades.

Si, ainsi que nous avons pu le constater au cours du chapitre précédent, le bilan sulfamidique semble, en général, être nettement influencé par la dose du produit ingéré, un second élément, « le terrain », paraissait cependant ne pas devoir être négligeable dans le problème qui nous occupe.

Outre que les doses de sulfamides habituellement employées en thérapeutique (de 10 à 60 grammes) sont loin d'être aussi faibles que celles qu'il est possible d'utiliser dans l'expérimentation, on ne pouvait, par ailleurs, conclure de ce qui se passe chez l'homme sain à ce qui se passe chez le malade.

Il convenait donc de reprendre ces recherches en les plaçant sur le « terrain clinique ».

Nous rapportons dans ce chapitre les bilans sulfamidés de 20 malades sulfamidés.

Ces observations se répartissent comme suit:

- a) 4 malades avaient été traités par le 1162 F;
- b) 5 malades avaient reçu du 693 MP;
- c) 6 malades avaient absorbé du 2090 RP;
- d) 5 malades enfin avaient été traités par le 2.254 RP.

Pour rendre plus clair l'exposé des faits, nous avons, à dessein, pour chaque malade, indiqué d'une façon extrêmement succincte les constatations cliniques.

Nous avons surtout insisté sur les résultats des bilans sulfamidiques et sur l'étude des variations du rapport

$$\frac{\text{Sulfamides libres}}{\text{Sulfamides conjuguées}} = \frac{(\text{S.L.})}{(\text{S.C.})} \text{ dans les urines.}$$

au cours du traitement.

Indiquons tout de suite que ces deux points particuliers retiendront seuls notre attention dans l'interprétation des résultats.

A. — MALADES TRAITES PAR LE 1162 F

OBSERVATION I (N° 6.914)

M... Eugène, 45 ans

Diagnostic clinique: *Erysipèle de la face-apyretique.*

Début le 29-1-42. Entre à la clinique Pasteur le 31-2-42. Erysipèle de la face typique sans adénopathie, en voie d'amélioration déjà. Soumis au traitement par le 1162 F le 31-1-42. Guérison clinique le 2 février 1942.

Examens de laboratoire: Analyse d'urine normale.

Schéma thérapeutique: $4 + 3 + 2 + 1 = 10$ g. en 4 jours.

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminée par les urines: 6 gr. 706 soit 67 p. 100, dont 3 gr. 387 S. L. (1) et 3 gr. 319 S. C. (2).

(1) S.L. = Sulfamide libre.

(2) S.C. = Sulfamide conjuguée.

Particularités:

Dans le *sang*: $\frac{\text{S.L.}}{\text{S.C.}} = \frac{20}{40} = 1/2$ à la fin du traitement.

Dans les *urines*: $\frac{\text{S.L.}}{\text{S.C.}} = \frac{80}{20} = 4$ au début du traitement.

$\frac{600}{600} = 1$ au cours du traitement.

$\frac{10}{30} = 1/3$ à la fin du traitement.

Elimination terminée 6 jours après la fin du traitement.

OBSERVATION II (N° 6.917)

T... Lucien, 32 ans

Diagnostic clinique: *Erysipèle de la face*.

Début le 28-1-42. Entre dans le service le 31-1-42. Erysipèle typique de la face avec bourrelet périphérique très net sur la joue droite. Traitement au 1162 F. Sort guéri le 5-2-42.

Examens de laboratoire: Analyse d'urine normale.

Schéma thérapeutique: $4^2 + 3 + 2^3 + 1 + 0,50 = 18 \text{ g. } 50$ en 8 jours.

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminée par les urines = 6 gr. 115 soit 33 p. 100 dont 2 gr. 275 S. L. et 3 gr. 840 S. C.

Particularités:

Dans le sang: $\frac{\text{S.L.}}{\text{S.C.}} = \frac{5}{35} = 0,15$ en fin de traitement.

Dans les urines: $\frac{\text{S.L.}}{\text{S.C.}} = \frac{175}{350} = 0,50$ au début du trait.
 $\frac{100}{300} = 0,33$ au cours du trait.
 $\frac{20}{65} = 0,28$ en fin de traitement.

Elimination terminée 5 jours après la fin du traitement.

OBSERVATION III (No 6.865)

H... Thérèse, 25 ans

Diagnostic clinique: *Erysipèle de la jambe gauche.*

Début le 9-12-41 par ampoule au talon gauche. Le 22-12-41, état fébrile. Le 23, apparaît une lymphangite de la jambe gauche. T° à 40°. Entre à la clinique Pasteur le 24-12-41. Placard érysipélateux circulaire de la moitié inférieure de la jambe gauche avec bourrelet périphérique. Adénopathie douloureuse. Traitement au 1162 F. Guérison clinique assurée le 30-12-41.

Schéma thérapeutique: $6 + 4^4 + 3 + 2^2 + 1 + 0,50^2 = 31$ g. en 11 jours.

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminée par les urines = 6 gr. 852 soit
22,1 p. 100 dont 2 gr. 360 de S. L. et 4 gr. 492 de S. C.

Particularités:

Dans le sang: $\frac{\text{S.L. } 40}{\text{S.C. } 20} = 2$ au début du traitement.

Traces
 $= \frac{\quad}{20} =$ voisin de 0 après la fin du trait.

Dans les urines: $\frac{400}{200} = 2$ au début du traitement.

$\frac{400}{400} = 1$ au cours du traitement.

$\frac{30}{450} = 0,07$ à la fin du traitement.

L'élimination est terminée 12 jours après la fin du traitement.

OBSERVATION IV (N° 6.973)

I... Eugène, 30 ans

Diagnostic clinique: *Pneumonie grave de la base droite*
avec hémoculture positive
hypérazotémie et subictère.

Début le 20 février 1942 par point de côté. Dyspnée, température à 40°. A son entrée à la clinique Pasteur le 21-2-42,

on constate un gros foyer pulmonaire à la base droite. Mauvais état général. Le 22, apparaissent une expectoration pneumonique et un herpès labial. On commence le traitement au néococcyll (1162 F) le 23-2-42. Le 25: cyanose-subictère et splénomégalie avec légère hepatomégalie. L'état général ne s'améliore que le 1^{er} mars. Les signes fonctionnels et physiques disparaissent à leur tour. Le malade sort du service parfaitement guéri le 18 mars 1942.

S'héma thérapeutique: $6 + 8^5 + 6^2 + 4^3 = 78$ g. en 11 jours.

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminé par les urines = 22 gr. 36 soit 28 p. 100 dont 12 gr. de sulfamide libre et 10 gr. 36 de S. C.

Particularités: Le coefficient de conjugaison:

Sulfamide libre

_____ a été très variable dans les urines et
Sulfamide conjuguée
dans le sang au cours du traitement.

Dans le sang: il a été de $\frac{60}{15} = 4$ au début du traitement.

$\frac{30}{30} = 1$ au cours du traitement.

Traces

_____ tendant vers 0 à la fin du
10
traitement.

Dans les *urines*: $\frac{250}{50} = 5$ au début du traitement.

$\frac{1.000}{1.000} = 1$ au cours du traitement.

$\frac{5}{45} = \frac{1}{9}$ et tendant vers 0 à la fin du traitement.

Dans la *moelle*: $\frac{\text{Traces}}{100} =$ voisin de 0 au début du traite-

$\frac{10}{65} = 0,15$ au cours du traitement.

$\frac{\text{Traces}}{15} =$ voisin de 0 à la fin du traitement.

B. — MALADES TRAITES PAR LE 693 MB

OBSÉRVATION V (N° 6.469)

A... Gabriel, 9 ans

Diagnostic clinique: *Pneumonie de la base droite.*

Début brutal le 1^{er} avril 1941. Admis à Pasteur le lendemain. On ne trouve qu'un syndrome méningé aigu. Le 4, l'enfant commence à tousser. On ne trouve pas de foyer pulmonaire. On commence le traitement par le Dagénan sur la vue d'une formule sanguine qui montre 18.700 G. B. avec 82 p. 100 de polynucléaires. Le 5, apparaît un souffle tubaire et de la matité à la base droite. Guérison le 6.

Schéma thérapeutique: $5 + 3 = 8$ g. en 2 jours.

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminée par les urines: 1 gr. 584 soit 20 p. 100 dont 0 gr. 854 de S. L. et 0 gr. 730 de S. C.

Particularités:

Dans le *sang*: Toute la sulfamide se trouve à l'état *libre* au cours du traitement.

Quatre jours après la fin du traitement, on ne trouve, au contraire, que la sulfamide conjuguée.

Dans les *urines*: Les 4 premiers jours qui suivent la fin du traitement, la presque totalité de la sulfamide éliminée se trouve à l'état libre. Puis, le rapport s'inverse et l'élimination se poursuit pendant 18 *jours* à l'état de S. conjugée.

(OBSERVATION VI (N° 6.520))

A... Conception, 27 ans

Diagnostic clinique : *Angine pseudo-membraneuse et œdémateuse, à streptocoque, avec adénite et péri-adénite sous-maxillaire, albuminurie et cholalurie.*

Début le 18 avril 1941: fièvre élevée, vomissements, dysphagie, angine rouge. Entre à la clinique Pasteur le 22 avril. A l'examen, on constate, T° à 39°5, pharynx rouge avec petites plaques diphtéroïdes localisées aux amygdales. Œdème important des piliers et de la luette, adénites sous-maxillaires bilatérales, empatées et douloureuses. Traitement par le Dagénan. Amélioration dès le lendemain. Apyrexie dès le troisième jour, puis nettoyage pharyngé et guérison acquise rapidement.

Schéma thérapeutique: $3 + 2^3 + 1,5^2 = 12$ gr. en 6 jours.

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminée par les urines: 1 gr. 560 soit 13 p. 100 dont 0 gr. 371 de S. L. et 1 gr. 187 de S. C.

Particularités:

Dans le sang: $\frac{\text{S.L. } 50}{\text{S.C. } 0} = \frac{50}{0}$ au début du traitement.

Traces
— au cours du traitement.

10

0

— après le traitement.

5

Dans les urines: $\frac{200}{0}$ au début du traitement.

0

40

— = 1 au cours du traitement.

40

Tendant vers 0 après la cessation du traitement.

Elimination très prolongée à l'état de S. C.

La rétention tissulaire est prouvée par le fait qu'un déblocage au Rose Bengale, pratiqué le 19^e jour après la fin du traitement, fait passer de 5 mgr. à 185 mgr. par litre le taux de la sulfamide conjuguée dans les urines. Le taux de la sulfamidémie élevée (50 mgr. p. l. pour une prise de 3 gr. pendant 24 heures) exclut l'hypothèse d'une non-absorption digestive des comprimés ingérés.

OBSERVATION VII (N° 6.870)

T... Maurice, 21 ans

Diagnostic clinique: *Spleno-pneumonie de la base droite avec réaction méningée.*

Début le 23-12-41. Frissons, point de côté à la base droite. toux fréquente et température à 39°. Entre dans le service avec le diagnostic de congestion pulmonaire bilatérale le 27-12-41. A l'examen de l'appareil respiratoire, à la base droite: vibrations diminuées, matité franche, respiration superficielle, souffle tubo-pleural, bronchophonie et râles sous-crépitaants. Il existe, en outre, une réaction méningée nette. Le malade reçoit 6 gr. de Dagénan par la bouche. La température baisse rapidement, 37,5° le 30-12-41. La diurèse augmente en même temps. On suspend le traitement sulfamidé le 3 janvier 1942. A ce moment, on note des signes d'épanchement pleural à la base droite. Une thoracenthèse pratiquée le 12-1-42 confirme l'existence d'une pleurésie séro-fibrineuse. Le malade sort du service le 12-2-42, ayant conservé un bon état général et étant apyrétique depuis sa défervescence.

Schéma thérapeutique: 6^s + 5 + 3 + 2 + 1 + 1 = 30 g.
en 6 jours.

Bilan sulfaminé:

Quantité totale éliminée par les urines: 9 gr. 837 soit 32,7 p. 100 dont 1 gr. 406 de sulfamide libre et 8 gr. 431 de sulfamide conjuguée.

Particularités:

Dans le *sang*: $\frac{\text{S.L. } 80}{\text{S.C. } 20} = \frac{80}{20} = 4$ au début du traitement.
 $\frac{10}{50} = 0,20$ après la fin du traitement.

Dans les *urines*: $\frac{\text{S.L. } 600}{\text{S.C. } 300} = \frac{600}{300} = 2$ au début du traitement.
 $\frac{200}{800} = 0,25$ au cours du traitement.

$\frac{10}{900} = 0,01$ à la fin du traitement.

La proportion de la sulfamide conjuguée dans les urines est très importante dès les premiers jours de l'élimination et ne fera que croître. Sur la totalité du produit éliminé on en retrouve 6 fois plus à l'état conjugué (8 gr. 431), qu'à l'état libre (1 gr. 406).

OBSERVATION VIII (N° 6.574)

R... Paul, 16 ans

Diagnostic clinique: *Méningite cérébro-spinale à méningocoque B. Forme comateuse et convulsive.*

Début le 18 mai 1941: syndrome méningé aigu avec coma et convulsions. Traitement commencé 30 heures après le début: injection intra-rachidienne de 20 cc. de soluseptazine

à 6 p. 100; 2 gr. de soludagénan intra-musculaire et 6 gr. de Dagénan per os. Le coma et l'agitation persistent jusqu'au 21 mai. Le 22, on note une amélioration sensible. Le traitement sera poursuivi jusqu'au 29 mai.

Schéma thérapeutique: $8 + 5^2 + 4 + 3^2 + 2^2 + 1^2 = 34$ g. en 10 jours.

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminée par les urines: 9 gr. 018 soit 27 p. 100 dont 4 gr. 830 de sulf. libre et 4 gr. 188 de sulf. conjuguée.

Particularités:

Dans le sang: $\frac{\text{S.L. } 80}{\text{S.C. } 20} = 4$ au début du traitement.

$\frac{60}{30} = 2$ au cours du traitement.

$\frac{10}{20} = 1/2$ à la fin du traitement.

Dans les urines: $\frac{\text{S.L. } 900}{\text{S.C. } 300} = 3$ au début du traitement

$\frac{300}{300} = 1$ au cours du traitement.

$\frac{30}{90} = 0,33$ à la fin du traitement.

L'élimination urinaire se poursuivra 15 jours après la fin du traitement à l'état de sulfamide conjuguée.

OBSERVATION IX (N° 6.562)

L... Emile, 21 ans

Diagnostic clinique: *Méningite cérébro-spinale à méningo A. Forme comateuse.*

Début le 12 mai 1941, par coma. Entre à la clinique Pasteur le 13 au soir, après avoir reçu du sérum antiméningococcique polyvalent. Traitement au Dagénan. Le malade présente une raideur très prononcée avec opisthotonos, déviation conjuguée de la tête et des yeux à gauche. Strabisme divergent par parésie du moteur oculaire interne gauche. Abolition des réflexes tendineux. Température à 39°5. Le 14 mai, chute thermique à 37°6. Le 16 mai, herpès labial. Le 17 mai, l'amélioration devient manifeste. Traitement sulfamidé poursuivi jusqu'au 24.

Schéma thérapeutique: $12 + 6 + 5^2 + 4 + 3^2 + 2^2 + 1^3$
= 45 g. en 12 jours.

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminée par les urines: 16 gr. 462 soit 37 p. 100 dont 8 gr. 160 de S. L. et 8 gr. 302 de S. C.

Particularités:

Dans le sang:	S.L.	100	= 5 au début du traitement.
	S.C.	20	
		40	= 1 au cours du traitement.
		40	
		10	= 0,20 à la fin du traitement.
		50	

tendant vers 0.

Dans les *urines*: $\frac{\text{S.L.}}{\text{S.C.}} = \frac{1.000}{800} = 1,25$ au début du traitement.

$\frac{500}{600} = 0,80$ au cours du traitement.

$\frac{30}{150} = 0,20$ après la fin du traitement.

Elimination terminée 17 jours après la fin du traitement.

C. — MALADES TRAITES PAR LE 2090 RP

OBSERVATION X (N° 6.461)

Ch... Adolphe, 20 ans

Diagnostic clinique : *Brucellose* (Melitensis). Forme
fébrile, bénigne.

Entre à la clinique Pasteur au 20^e jour de la maladie :
céphalées et fièvres. Le 31 mars 1941, 38°2, excellent état
général. Sero-réaction de Wright positive. Traitement au
2090 le 5 avril. Le sujet sort le 9 mai.

Schéma thérapeutique : $6^2 + 5 + 4^2 + 3 + 2 = 30$ g. en
7 jours.

Bilan sulfamidé :

Quantité totale éliminée par les urines : 7 gr. 981 soit
26 p. 100 dont 4 gr. 285 de S. L. et 3 gr. 696 de S. C.

Particularités:

$$\begin{array}{l}
 \text{S.L.} \quad 75 \\
 \text{Dans le sang: } \frac{\quad}{\text{S.C.} \quad 45} = \frac{75}{45} = 1,7 \text{ au début du traitement.} \\
 \\
 \frac{20}{80} = 0,25 \text{ au cours du traitement.} \\
 \\
 \text{T} \\
 \frac{\quad}{20} = 0 \text{ après la fin du traitement.} \\
 \\
 \text{S.L.} \quad 700 \\
 \text{Dans les urines: } \frac{\quad}{\text{S.C.} \quad 200} = \frac{700}{200} = 3,5 \text{ au début du traitement} \\
 \\
 \frac{350}{300} = 1,1 \text{ au cours du traite-}
 \end{array}$$

ment, tendant vers 0 après la fin du traitement.

Elimination terminée au 15^e jour après la fin du traitement.

OBSERVATION XI (N° 6.370)

P... Michel, 37 ans

Diagnostic clinique: *Brucellose (Melitensis)* avec *hépatite hypertrophique simple*; orchite, paraparésie spasmodique et arthrite chronique coxo-fémorale bilatérale.

Début vers le 15 janvier 1941: frissons, asthénie, algies. Entre le 12 février en poussée fébrile (38°8), bronchite diffuse., grosse rate percutable, gros foie (4 travers de doigts)

sensible au palper, bon état général. Traitement au 1162 pendant 6 jours. Cette élimination n'est pas suivie. Nouvelle ondulation à partir du 4 mars. Troisième poussée thermique le 26 mars. Orchi-épididymite droite. Instantané hépatique: résultat normal. Traitement au sulfamidothiazol. Du 19 avril au 9 mai, quatrième ondulation de faible amplitude. Apparition d'une parésie spasmodique des membres inférieurs avec modifications rachidiennes. Albumine, 2 gr. 40; 58 lymphocytes. A partir du 10 mai, apyrexie définitive, mais constitution d'une arthrite douloureuse des 2 coxo-fémorales. Sortie le 20 juin.

Schéma thérapeutique: $6^2 + 5 + 4^2 + 3 + 2 = 30$ g. en 7 jours.

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminée par les urines: 9 gr. 361 soit 31 p. 100 dont 5 gr. 650 de S. L. et 3 gr. 711 de S. C.

Particularités:

	S.L.	60	
Dans le sang:	$\frac{\quad}{\quad}$	$= \frac{\quad}{75}$	$= 0,8$ au début du traitement.
	S.C.	75	
		15	
		$\frac{\quad}{60}$	$= 0,25$ au cours du traitement.
		60	
	T		
	$\frac{\quad}{\quad}$	$= 0$	après la fin du traitement.
		50	

Dans les urines: $\frac{700}{400} = 1,75$ au début du traitement.
 $\frac{300}{150} = 2$ au cours du traitement.
T
 $\frac{\quad}{80} = 0$ après la fin du traitement.

Elimination terminée au 20^e jour après la fin du traitement.

OBSERVATION XII (N° 6.221)

T... Marie, 28 ans

Diagnostic clinique: *Méningite cérébro spinale à méningo B.* avec arthrite purulente du genou.

Entre à Pasteur le 7 juin 1941: céphalée, somnolence, 38°8, légère contracture rachidienne, abolition des réflexes tendineux. Liquide C. R. purulent. Oligurie et traces d'albumine urinaire. Traitement 2090. Le 9, herpès labial. Le 10, apyrexie, excellent état général. Sortie le 29 parfaitement guérie.

Schéma thérapeutique: $5^2 + 4^2 + 3^2 + 1^5 = 34$ g. en 11 jours.

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminée par les urines: 10 gr. 893 soit 32 p. 100 dont 4 gr. 700 de S. L et 6 gr. 193 de S. C.

Particularités:

Dans le sang: $\frac{\text{S.L.}}{\text{S.C.}} = \frac{50}{40} = 1,25$ au début du traitement.

$\frac{5}{15} = 0,33$ au cours du traitement.

$\frac{T}{10} = 0$ après la fin du traitement.

Dans les urines: $\frac{1.000}{200} = 5$ au début du traitement.

$\frac{100}{350} = 0,3$ au cours du traitement;

tendant vers 0 après la fin du traitement.

Elimination terminée le 10^e jour après la fin du traitement.

OBSERVATION XIII (N° 6.630)

N... Pierre, 27 ans

Diagnostic clinique : *Méningite cérébro-spinale*. Méningo A.

Début le 9 juin 1941, à la suite de l'extraction de deux dents; céphalée, arthralgies multiples, T° 40. Le 12, syndrome méningé net, T° 40°2, admis à Pasteur. Liquide C. R. purulent. Traitement 2090. Chute de la température le lendemain. Guérison acquise le 15 juin, le malade sort le 27.

Schéma thérapeutique: $5^2 + 4^2 + 3^4 + 2^2 + 1 = 36$ g.
en 11 jours.

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminée par les urines: 6 gr. 312 soit
18 p. 100 dont 2 gr. 905 de S. L. et 3 gr. 407 de S. C.

Particularités:

Dans le sang: $\frac{\text{S.L. } 40}{\text{S.C. } 40} = \frac{1}{1}$ au début du traitement.
 $\frac{5}{10} = 0,5$ au cours du traitement.
 $\frac{T}{10} = 0$ après la fin du traitement.

Dans les urines: $\frac{700}{1.100} = 0,6$ au début du traitement.
 $\frac{200}{200} = 1$ au cours du traitement.
 $\frac{10}{30} = 0,33$ après la fin du traitement.

OBSEAVATION XIV (N° 6.635)

B... André, 21 ans

Diagnostic clinique : *Ostéomyélite de la cheville post
traumatique.*

Début brutal le 12 juin: frissons, céphalée, température
40°4. Œdème inflammatoire du pied gauche. Admis le 14

à la clinique Pasteur: œdème rouge et douloureux du pied et de la jambe. On prescrit 12 gr. de 2090.

Chute de la température dès le surlendemain. Amélioration nette de l'état local, température normale le 17 juin.

Schéma thérapeutique :

$12 + 10^3 + 8 + 6 + 4^3 + 3^2 + 2^3 + 1 = 76$ g. en 14 jours.

Bilan sulfamidé :

Quantité totale éliminée par les urines: 11 gr. 872 soit 16 p. 100 dont 4 gr. 035 de S. L. et 7 gr. 842 de S. C.

Particularités :

Dans le sang: $\frac{\text{S.L. } 80}{\text{S.C. } 30} = \frac{80}{30} = 2,6$ au début du traitement.
 $\frac{20}{40} = 0,5$ au cours du traitement.
 $\frac{1}{20} = 0$ après la fin du traitement.

Dans les urines: $\frac{400}{600} = 0,66$ au début du traitement.
 $\frac{100}{400} = 0,25$ au cours du traitement.
 $\frac{T}{100} = 0$ après la fin du traitement.

Élimination terminée 10 jours après la fin du traitement.

OBSERVATION XV (N° 6.476)

T... Jean-Baptiste, 57 ans

Diagnostic clinique: *Brucellose* (méritensis).

Evolution mortelle avec purpura et ictere.

Début vers le 7 mars 1941. Ne s'alite qu'après 3 semaines. Première ondulation thermique vers le 5 avril: malaises, état général conservé. Entre à la clinique Pasteur le 7 avril. 2° Ondulation thermique. Examen négatif. Séro-diagnostic de Wright positif; intra-dermo réaction à la mélitine très fortement positive. Traitement au 2.090. En 12 jours: apyrexie très bon état général. Après 20 jours de guérison apparente, reprise de la fièvre à 40°. Asthénie, hypotension. Purpura par poussées successives avec signe du lacet positif, temps de saignement de 13 minutes, temps de coagulation de 10 à 15 minutes, irrétractilité du caillot. Plaquettopénie marquée. Le 16 juin, fin de l'ondulation fébrile sans amélioration de l'état. Deux transfusions médullaires sont suivies d'une nette augmentation des plaquettes sans autre résultat. Une 4^e poussée fébrile entraîne l'exitus au 103^e jour de la maladie.

Schéma thérapeutique: $6^2 + 5 + 4 + 3 + 2^6 = 40$ g. en 12 jours.

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminée par les urines: 15 gr. 273 soit 38 p. 100 dont 4 gr. 610 de S. L. et 10 gr. 663 de S. C.

Particularités:

$$\begin{aligned} \text{Dans le sang: } \frac{\text{S.L. } 40}{\text{S.C. } 50} &= \frac{40}{50} = 0,8 \text{ au début du traitement.} \\ \frac{20}{100} &= 0,2 \text{ au cours du traitement.} \\ \frac{5}{25} &= 0 \text{ après la fin du traitement.} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dans les urines: } \frac{500}{200} &= 2,5 \text{ au début du traitement.} \\ \frac{100}{200} &= 0,5 \text{ au cours du traitement.} \\ \frac{T}{55} &= 0 \text{ après la fin du traitement.} \end{aligned}$$

Deux déblocages, effectués au 30^e et au 50^e jours après la fin du traitement, ont objectivé une rétention tissulaire manifeste. Le taux de la sulfamide conjuguée dans l'urine passant de 0 à 165 mgr. pour 1.000 et dans le sang de 0 à 50 mgr pour 1.000.

Recherche de la sulfamide dans les viscères a montré 50 mgr. pour 1.000 dans le foie.

D. — MALADES TRAITES PAR LE 2254 RP

OBSERVATION XVI (N° 7.113)

D... Isabelle, 22 ans

Diagnostic clinique: *Fièvre typhoïde.*

Une semaine après la consommation de palourdes crues, apparition d'un état fébrile progressif. Entre à Pasteur le 22 avril 1942. Bon état général, pas de tufhos; abdomen souple, selles normales, pouls à 110 pour une fièvre de 40°6. Hémoculture positive pour le bacille d'Eberth. Le diagnostic de fièvre typhoïde assuré, on soumet la malade au traitement par le 2254 RP associé à une prise journalière de 100 gr. de sucre pour prévenir les accidents d'hypoglycémie. Evolution, fut celle d'une fièvre typhoïde de gravité moyenne. Apyrexie atteinte 5 semaines après le début de la maladie.

Schéma thérapeutique: $8^4 + 6.50 = 38 \text{ g. } 50$ en 5 jours.

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminée par les urines: 16 gr. 870 soit 43,8 p. 100 dont 13 gr. 840 de S. L. et 3 gr. 030 de S. C.

Particularités:

$$\begin{array}{l} \text{Dans le sang: } \frac{\text{S.L.}}{\text{S.C.}} = \frac{90}{10} = 9 \text{ au début du traitement.} \\ \frac{100}{25} = 4 \text{ à la fin du traitement.} \\ \frac{35}{15} = 2,3 \text{ après la fin du traitement.} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} \text{Dans les urines: } \frac{2500}{500} = 5 \text{ au début du traitement.} \\ \frac{3000}{500} = 6 \text{ à la fin du traitement.} \\ \frac{45}{15} = 3 \text{ après la fin du traitement.} \end{array}$$

La conjugaison de la sulfamide est remarquablement faible aussi bien dans le sang que dans les urines. Le rapport S. L. — reste largement supérieur à 1 même à la fin de l'élimination. S. C.

Elimination terminée 8 jours après la fin du traitement.

OBSERVATION XVII (N° 6.988)

E... Joséphine, 39 ans

Diagnostic clinique: *Fièvre typhoïde.*

Depuis le 20 février 1942, hyperthermie à 40°. Etat général altéré. Une hémoculture pratiquée le 23 février se montre positive à l'Ebberth. A son entrée dans le service le 26 février, on note un bon état général, pas de tumeurs, langue humide, abdomen souple, quelques gargouillements dans la fosse iliaque droite. Pouls régulier à 108, température 40°. Traitement au 2254 RP. La courbe de la température ne semble pas modifiée. On interrompt la thérapeutique par la sulfamide le 5 mars. L'évolution suit son cours, apyrexie obtenue 5 semaines après le début de la maladie.

Schéma thérapeutique: 5 + 6^s + 7 = 60 gr. en 10 jours.

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminée par les urines: 20 gr. 680 soit 34,5 p. 100 dont 14 gr. 325 de S. L. et 6 gr. 355 de S. C.

Particularités:

	S.L.	90	
Dans le sang:	$\frac{\text{S.L.}}{\text{S.C.}}$	$= \frac{90}{10}$	= 9 au début du traitement.
		60	
		$\frac{60}{20}$	= 3 au cours du traitement.
		20	
	T		
	$\frac{T}{T}$		= après la fin du traitement.
	T		

Dans les urines: $\frac{1800}{700} = 2,5$ au début du traitement.
 $\frac{1200}{600} = 2$ au cours du traitement.
 $\frac{50}{30} = 1,6$ après la fin du traitement.

S.L.:
 — toujours plus grand que 1.
 S.C.

Elimination terminée 6 jours après la fin du traitement.

OBSERVATION XVIII (No 6.940)

B... Marie, 33 ans

Diagnostic clinique: *Fièvre typhoïde.*

Début le 30 janvier 1941 par fébricule vespéral et asthénie. Une hémoculture est positive pour l'Eberth, ainsi que le séro-diagnostic de Widal au 1/320. Entre à Pasteur le 10 février 1942, pas de tumeurs, abdomen souple, gargouillement dans la fosse iliaque droite, rate percutable. Pouls à 120, température 39°5. Traitement par le 2254 RP. Pas d'intolérance gastrique. L'état général s'améliore, la température s'abaisse et atteint la normale le 20 février 1942. S'y maintient jusqu'au 4 mars. A ce moment, il survient une nouvelle ascension thermique à 38° sans atteinte de l'état général, persiste pendant 4 jours et tout rentre dans l'ordre le 9 mars.

Schéma thérapeutique:

$$3 + 2.50 + 0.50 + 1.50 + 3.50 + 6^{10} + 2 = 73 \text{ g. en 17 jours.}$$

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminée par les urines: 42 gr. 967 soit 58,8 p. 100 dont 30 gr. 350 de S. L. et 12 gr. 617 de S. C.

Particularités:

$$\text{Dans le sang: } \frac{30}{15} = 2 \text{ au début du traitement.}$$

$$\frac{110}{40} = 2,75 \text{ au cours du traitement.}$$

$$\frac{T}{T} = \text{après la fin du traitement.}$$

$$\text{Dans les urines: } \frac{1500}{500} = 3 \text{ au début du traitement.}$$

$$\frac{2500}{500} = 5 \text{ au cours du traitement.}$$

$$\frac{18}{15} = 1,2 \text{ après la fin du traitement.}$$

Elimination terminée 7 jours après la fin du traitement.

S. L.

— toujours plus grand que 1.

S. C.

OBSERVATION XIX (N° 7.106)

H... Josette, 22 ans

Diagnostic clinique: *Fièvre typhoïde.*

Le 17 avril 1942, épisode fébrile à 38°2, douleurs abdominales diffuses, constipation opiniâtre. La température atteint progressivement 40°. Hémoculture positive pour l'Eberth, le 23 avril. A l'entrée, 24 avril, asthénie profonde, pas de tufos. Fosse iliaque droite sensible et gargouillante. Rate percutable. Pouls à 88, température à 40°. T. A.: 10-5 1/2. Selles diarrhéiques, jus de melon. Traitement au 2254 RP + fortes quantités de sucre per os. Défervescence thermique amorcée le 28 avril, aboutit à l'apyrexie le 4 mai, après 9 jours de traitement. Malade sort guérie le 16 mai 1942. Produit très bien supporté. Aucun accident d'hypoglycémie.

Schéma thérapeutique: 8^r + 7 + 6^z = 75 g. en 10 jours.

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminée par les urines: 39 gr. 256 soit 52,3 p. 100 dont 33 gr. 500 de S. L. et 5 gr. 756 de S. C.

Particularités:

$$\begin{array}{l} \text{Dans le sang: } \frac{\text{S.L.}}{\text{S.C.}} = \frac{100}{25} = 4 \text{ au début du traitement.} \\ \frac{135}{15} = 9 \text{ au cours du traitement.} \\ \frac{60}{15} = 4 \text{ après la fin du traitement.} \end{array}$$

$$\begin{array}{rcl}
 \text{Dans les urines: } \frac{1800}{200} & = & 9 \text{ au début du traitement.} \\
 \frac{1500}{300} & = & 5 \text{ au cours du traitement.} \\
 \frac{55}{25} & = & 2,2 \text{ à la fin de l'élimination.}
 \end{array}$$

Même remarque que pour l'observation précédente.

Les 4/5 de la sulfamide éliminée par les urines le sont sous forme *libre*.

Élimination terminée 9 jours après la fin du traitement.

OBSERVATION (N° 6.972)

B... Joséphine, 38 ans

Diagnostic clinique: *Fièvre typhoïde*.

Début 15 jours après la consommation de coquillages crus: asthénie progressive et diarrhées, température oscillant entre 39° et 40°. Entre dans le service avec un séro-diagnostic et une hémoculture positifs au para A. Bon état général, abdomen tendu, non gargouillant. Pouls régulier, bien frappé à 110. T. A.: 16,5-11, température à 39°8. Pas de tufos. Traitement au 2254 RP. Le lendemain, s'annonce une défervescence thermique. L'état général est excellent. La température remontra au cours du traitement pour redescendre en lysis et atteindre l'apyrexie 1 mois après le début de la maladie. Il n'y a pas eu de troubles d'intolérance vis-à-vis du produit.

Schéma thérapeutique: $5 + 8^s + 11 = 80$ gr. en 10 jours.

Bilan sulfamidé:

Quantité totale éliminée par les urines: 40 gr. 748 soit
51 p. 100 dont 34 gr. 285 de S. L. et 6 gr. 463 de S. C.

Particularités:

Dans le *sang*: $\frac{75}{15} = 5$ au début du traitement.

$\frac{120}{15} = 8$ au cours du traitement.

$\frac{T}{T} =$ après la fin du traitement.

Dans les *urines*: $\frac{500}{100} = 5$ au début du traitement.

$\frac{1500}{300} = 5$ au cours du traitement.

$\frac{50}{40} = 1,25$ après la fin du traitement.

Élimination terminée 6 jours après la fin du traitement.

CONCLUSIONS

Nous n'avons pas cru devoir, au cours de l'exposé de ces observations, donner de conclusions particulières pour chaque sulfamide étudié. Si, en effet, ainsi que nous allons le voir, les faits observés se produisent avec certaines modalités suivant le produit utilisé, ils n'en restent pas moins

essentiellement constants et les conclusions qui s'en dégagent sont aussi exactes pour le 1162 F, le 693 MB et le 2090 RP que pour le 2254 RP.

Dans toutes ces observations rapportées nous avons, en effet, pu noter les faits suivants:

1° L'élimination sulfamidique persiste assez longtemps après la fin de l'administration du produit;

2° La sulfamido-conjugaison est extrêmement précoce et ne cesse d'augmenter du début à la fin de l'élimination, sauf pour le 2254 RP.

Signalons qu'en cours de traitement, le rapport S. L.

S. C.

dans les urines est pour le 1162 F, le 693 MB et le 2090 RP généralement inférieur à 1. Alors que pour le 2254 RP il est compris entre 2,2 et 5,9.

Ce fait indique nettement la moins grande facilité à la conjugaison que présente le 2254 RP;

3° Il convient enfin d'insister sur le fait que l'élimination sulfamidique est extrêmement partielle; elle est pour le 1162 F, pour le 693 MB et le 2090 RP généralement inférieure au 40 p. 100 de la dose ingérée. Alors que pour le 2254 RP, avec lequel l'élimination nous semble importante, elle n'atteint pourtant que 50 p. 100 en moyenne.

CHAPITRE IV

Commentaires et interprétations

De toutes les observations rapportées aux deux précédents chapitres, un fait essentiel se dégage: la « *perte* » d'une partie de la sulfamide ingérée.

— *Perte appréciable* chez l'homme sain soumis à une dose unique de sulfamide, mais variable avec le produit expérimenté (plus forte pour le 2254 RP que pour les 3 autres sulfamides).

— *Perte très importante* chez les malades en cours de traitement continu *pouvant aller jusqu'à* 87 p. 100.

1) A quoi peut-on attribuer cette différence?

1° Une première explication consiste à faire intervenir le mode d'administration: dose unique et relativement faible chez les sujets en expérimentation, doses répétées et généralement fortes chez les malades.

Il est probable que l'accumulation des doses augmente le déficit du bilan sulfamidique;

2° Une deuxième explication semble justifiée, qui ferait jouer un rôle au terrain malade. On peut admettre que l'état pathologique modifie le comportement du métabolisme de corps sulfamidés.

Il est impossible de conclure avec certitude. Les deux séries de faits sont loin d'être identiques. Il serait nécessaire, pour objectiver la part qui revient à l'état pathologique, de se placer dans des conditions d'expérimentation qui soient comparables: soumettre, par exemple, des sujets sains à des doses continues et importantes analogues à celles utilisées en thérapeutique. Le problème posé reste, pour l'instant, non résolu.

II) *Quelle que soit l'importance du déficit signalé plus haut, une question se pose: quel est le sort de la sulfamide « perdue »?*

Deux hypothèses sont possibles qui ne s'excluent pas. La sulfamide non éliminée peut être:

- a) soit fixée dans les tissus,
- b) soit détruite dans l'organisme.

En fait, les travaux effectués jusqu'ici par notre maître le professeur Janbon et ses collaborateurs tendent à faire admettre la coexistence de ces deux processus:

1° *La fixation tissulaire est indiscutable*

Deux ordres de preuves en démontrent la réalité:

a) *In vivo*: la recherche de la sulfamidomyélie après ponction sternale, qui réalise ainsi une véritable biopsie, a permis de constater dans certains cas

- une sulfamidomyélie notablement supérieure à la sulfamidémie;
- une sulfamidomyélie appréciable, quinze à vingt jours après la disparition de toute trace de sulfamide aussi bien dans le sang que dans les urines;

b) *Preuves nécropsiques*: chaque fois que cela fut possible, des examens systématiques ont été pratiqués sur les tissus de sujets morts d'infection grave au cours ou après le traitement sulfamidé.

Les dosages des sulfamides dans les organes ont été effectués selon la méthode de Paget par le docteur P. Lazerges dans le laboratoire de chimie clinique de M. le professeur Cristol. A l'heure actuelle, 12 observations ont été publiées par notre maître le professeur Janbon dont 6 avec le 693 MB, 2 avec le 1162 F, 2 avec le 2090 RP, 2 avec le 2254 RP.

Toutes ont démontré, à un degré plus ou moins important, la réalité de la fixation tissulaire des sulfamides. Les chiffres relevés sont essentiellement variables suivant l'organe analysé:

Dans le foie, par exemple, qui a été, dans tous les cas, l'organe le plus riche en sulfamide fixée, les chiffres s'échelonnent de 500 à 950 mgr. p. 1.000 gr. de tissu frais.

Signalons, du reste, qu'une certaine partie de cette sulfamide fixée peut être mobilisée: « déblocage » que réalise l'injection d'une substance colorante ayant une affinité pour le système réticulo-endothélial comme le rouge Congo ou le rose Bengale. Le blocage et le « déblocage » ont pu être constatés d'une manière patente dans quelques observations — peu nombreuses, il est vrai — mais le phénomène existe « a minima » dans la plupart des cas, comme on peut le prouver en provoquant *systématiquement* ce déblocage par le R. C. ou le R. B. (on en trouvera l'étude détaillée dans la thèse de M. Poirier-Coutansais faite dans le service de M. le professeur Janbon);

c) *Quelle est la durée de cette fixation?*: nous ne disposons d'aucune donnée très précise pour répondre à cette

question. Deux repères peuvent nous fournir un ordre de grandeur.

Dans l'observation de Mme ..., relatée en détails dans la thèse de M. J. Shaap, l'exitus survenu 11 *jours* après l'arrêt du traitement par le 2254 RP au cours d'une fièvre typhoïde grave, a permis de doser dans le foie 500 mgr. de sulfamide conjuguée pour 1.000 gr. de tissu.

Le dosage d'une autre sulfamide (2090 RP), également dans le foie d'un sujet mort 63 *jours* après la fin de la sulfamidothérapie (thèse Poirier-Coutansais, obs. VI, page 70-71) a révélé encore 50 mgr de sulfamidothiazol à l'état conjugué pour 1.000 gr. de tissu frais.

On peut en conclure que la *fixation tissulaire est vraisemblablement très prolongée, s'étalant sur plusieurs semaines au moins, après la fin du traitement.*

d) Il restait à savoir si la fixation tissulaire était capable d'expliquer à elle seule la « perte ». En réalité, il n'en est rien.

Notre maître le professeur Janbon s'est attaché à établir, lorsque cela fut possible, un bilan complet = *sulfamide retrouvée* dans les urines + *sulfamide fixée dans les différents tissus*. Dans une observation en particulier, cette dernière fut calculée pour chaque organe en multipliant le taux de la sulfamide qui s'y trouvait par le poids du viscère ou en se référant aux tables de Bischoff pour les tissus. Ce total, que l'on peut nommer le *bilan global*, restait encore largement déficitaire, *soit* 60 p. 100.

Nous sommes, par conséquent, amenés à faire une place à la deuxième explication.

2^o *Destruction de la sulfamide par la cellule vivante*

Si, en effet, le p. aminophénol isolé par James dans les urines de sujets traités par la sulfamide, ne peut intervenir dans les pertes puisque ce corps donne les mêmes réactions de coloration au thymol que la sulfamide originelle, on peut concevoir a priori, que des dérivés de nature chimique encore imprécise prennant naissance aux dépens des sulfamides dans l'intimité des tissus. Ces sous-produits de désintégration ne donnant pas de réaction colorée avec les procédés décrits, échapperaient ainsi à notre contrôle, créant dans une certaine mesure, le passif de nos dosages.

Des recherches ultérieures montreront ou infirmeront le bien-fondé de cette hypothèse.

CONCLUSIONS

Les résultats des recherches sur l'élimination de certaines sulfamides (1162 F, 693 MB, 2090 RP, 2254 RP) nous permettent de dégager les conclusions suivantes:

I) Le bilan sulfamidé, c'est-à-dire le rapport:

Sulfamide retrouvée dans les urines

sulfamide administrée

est toujours nettement déficitaire.

II) Les résultats d'examens systématiquement pratiqués permettent de fixer ce bilan aux chiffres suivants:

1° *Dose unique de 1 gr. sujet sain*

Pour le 1162 F entre 73 et 89 p. 100

— le 693 MB — 70 et 80 p. 100

— le 2090 RP — 71 et 88 p. 100

— le 2254 RP — 46 et 66 p. 100

2° *Dose unique de 3 gr. sujet sain*

Pour le 1162 F entre 44 et 51 p. 100

— le 2090 RP — 43 et 62,8 p. 100

— le 2254 RP — 51 p. 100

3° *Doses continues chez malades en cours de traitement*

Pour le 1162 F entre 22 et 67 p. 100

— le 693 MB — 13 et 37 p. 100

— le 2090 RP entre 16 et 38 p. 100

— le 2254 RP — 35 et 59 p. 100

III) Les variations du bilan tiennent non seulement au produit lui-même mais encore à la manière dont il est administré (dose unique ou doses répétées) et à la qualité du terrain, qui paraît intervenir surtout dans les cas pathologiques.

IV) La «perte» de la sulfamide, phénomène *absolument constant*, peut trouver son explication

- a) *dans la fixation par les tissus*, fait déjà acquis
 - b) *dans la désintégration in-vivo*, qui paraît probable en raison du caractère encore déficitaire du bilan global.
-

BIBLIOGRAPHIE

- GORDOWSKI (A. S.). — Etude comparative de la résorption du 1162 F et de son élimination après administration par voie bucale et par voie rectale. Thèse méd. Paris, 1938.
- DUREL (P.), HALPERN, DUBOST (P.) et Mlle ALLINNE. — Passage de la 693 MB dans le sang, le liquide C-R et les urines. *Presse médicale*, 10 juin 1939.
- PAGET (M.). — Recherches sur l'élimination urinaire et sur la répartition hémoro-rachidienne de quelques sulfamides. Travaux des membres de la Société de Chimie Biologique, 23 avril 1941.
- GERMAIN (A.), GAUTRON (G.) et MORAND (P.). — Phénomène de blocage du sulfamide en cours de traitement d'une méningite à pneumocoques. *Soc. Méd. Hopit. Paris*, 5 avril 1940.
- CRISTOL (P.), MONNIER (P.), MAROT (R.) et LAZERGES (P.). — Communication à la Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen. 27 juin 1941.
- LIGNON (J.). — Contribution à l'étude de l'élimination des sulfamides chez le sujet normal. Thèse méd. Montpellier, juillet 1941.
- POIRIER-COUTANSAIS (A.). — Contribution à l'étude du phénomène de blocage au cours des traitements sulfamidés. Thèse méd. Montpellier, 1941.
- JANBON (M.), LAZERGES (P.), BOSC (R.). — Mort inopinée au décours d'une méningite cérébro-spinale traitée par la 693 MB à hautes doses. Blocage tissulaire de la sulfamidopyridine. *Soc. Sciences Méd. Montpellier*, 2 mai 1941.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et BOSC (R.). — A propos d'un cas d'agranulocytose sulfamidique. Etude de la rétention tissulaire de la sulfamidopyridine; son rôle dans la pathogénie de l'agranulocytose. *Soc. Sciences Méd. Montpellier*, 6 juin 1941.

- JANBON (M.), KOHN (R.), LAZERGES (P.), et SARRAN (R.). — Gonococcie sulfamido résistante. Mise en évidence d'une rétention tissulaire de la sulfamidopyridine. *Soc. Sciences Méd. Montpellier*, 6 juin 1941.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et BOSC (R.). — Le dosage des sulfamides dans la moëlle sternale; intérêt de la sulfamidyélie comme test de la rétention tissulaire des sulfamides. *Soc. Sciences Méd. Montpellier*, 27 juin 1941.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et SARRAN (R.). — Dosage systématique de la sulfamidopyridine et du sulfamidothiazol dans la moëlle sternale, le sang, le L. C. R. et les urines. Constance de la rétention tissulaire. Intérêt du déblocage (*Soc. Sciences Méd. Montpellier*, 27 juin 1941).
- JANBON (M.) et CHAPTAL (J.). — Le rôle des tissus dans le métabolisme des sulfamides. *Echo médical des Cévennes*, janvier 1941.
- JANBON (M.) et CHAPTAL (J.). — Rétention tissulaire des sulfamides. *Echo médical des Cévennes*, janvier 1942.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et BOSC (R.). — Brucellose traitée par le 2090 RP. Purpura ictère et évolution mortelle. Rétention hépatique du 2090 RP. *Soc. Méd. Montpellier*, 9 janvier 1942.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et VEDEL (A.). — Méningite pneumococcique suraiguë traitée sans succès par la sulfamidopyridine. Etude du bilan sulfamidé et de la répartition de la 693 MB fixée par les tissus. *Soc. Sciences Méd. Montpellier*, 16 janvier 1942.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et BOSC (R.). — Commentaires de quelques résultats de dosage systématique de la sulfamidopyridine dans les humeurs et les urines. *Revue Médicale de France*, janvier 1942.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et VEDEL (A.). — Fixation tissulaire de la para-amino-benzène sulfamide (1162 F). *Soc. Sciences Méd. Montpellier*, 8 mai 1942.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et SARRAN (R.). — Fixation et rétention tissulaires d'un sulfamidothiodiazol (2254 RP). *Soc. Sciences Méd. Montpellier*, 5 juin 1942.
- JANBON (M.), LAZERGES (P.) et MÉTROPOLITANSKI (J. H.). — Etude du métabolisme du sulfa-isopropyl-thiodiazol chez le sujet sain en cours de traitement. Comportement de la glycémie. *Soc. Sciences Méd. Montpellier*, 3 juillet 1942.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.) et LAZERGES (P.). — La fixation tissulaire des sulfamides. *Presse médicale* (sous presse).

- JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et SARRAN (R.). — Quelques résultats de dosage systématique du sulfamidothiazol (2090) dans les humeurs et les urines.
- CRISTOL (P.) et LAZERGES (P.). — Sur les méthodes de dosage des sulfamides dans les urines. *Soc. Sciences Méd. Montpellier et Languedoc méditerranéen*, séance du 27 juin 1941.
- MÉTROPOLITANSKI (J.-H.). — Comportement in vivo d'un dérivé sulfamidothiodiazolé (2254 RP). Thèse méd. Montpellier, juillet 1942.
- SCHAAP (J.). — Essais thérapeutiques avec un sulfamidothiodiazol (2254 RP). Thèse méd. Montpellier, juillet 1942.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER	11
I. — <i>Objet du travail et technique des recherches</i>	11
II. — <i>Technique employée</i>	13
CHAPITRE II. — <i>Etude de l'élimination des sulfamides administrées à faible dose à des sujets normaux</i>	16
I. — <i>Elimination à la suite de l'ingestion de 1 g.</i>	17
II. — <i>Elimination à la suite de l'ingestion de 3 g.</i>	19
CHAPITRE III. — <i>Etude de l'élimination des sulfamides administrées à doses continues chez les malades</i>	21
A) <i>Malades traités par le 1162 F</i>	23
B) <i>Malades traités par le 693 MB</i>	29
C) <i>Malades traités par le 2090 RP</i>	37
D) <i>Malades traités par le 2254 RP</i>	46
CHAPITRE IV. — <i>Commentaires et interprétations</i>	55
CONCLUSIONS	60
BIBLIOGRAPHIE	63

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Les Bilans sulfamidés

par M. A. RYVLIN.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 13 juillet 1942

Le Professeur,

JANBON.

Vu :

Montpellier le 16 juillet 1942

Le Doyen,

GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier le 16 juillet 1942

*Le Vice-Président du Conseil
de l'Université:*

A. FLICHE.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises
dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées
comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approba-
tion ni improbation.

